

Kliniğimizde İzlenen 207 Hiperbilirubinemili Term Yenidoğanın Retrospektif Değerlendirilmesi (*)

Esen BORA BESLİ (**), Fazilet METİN (***), Handan YÜKSELGÜNGÖR (**), Mavuşen İŞCAN (***), Sevil ÖZÇAY (****)

ÖZET

Kliniğimizde 01.02.1999-01.08.1999 tarihleri arasında izlenen 207 indirekt hiperbilirubinemi olgusu retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Olgular etyolojik faktörler açısından araştırılmış ve nedeni belirlenemeyen sarılık oranı % 66.2 olarak saptanmıştır. Bu olgularda anne sütü ile beslenme, ilk beslenmede gecikme, günde 8'den az beslenme, tartı kaybı, geç mekonyum çıkışı, erkek cinsiyet, oksitosin kullanımı, anne yaşının ≥ 35 olması, parite>1 olması, asfiksi ve vakum ekstraksiyonu gibi sarılık açısından risk oluşturan faktörler incelenmiş, bu faktörlerin bilirubin düzeyine olan etkileri değerlendirilmiştir. Olguların % 48'inde ≥ 3 risk faktörü bir arada bulunmuş, ancak risk faktörü sayısındaki artış ile total bilirubin düzeyi arasında korelasyon saptanmamıştır ($r=-0.067$; $p>0.05$).

Sarılık nedeni bilinmeyen bebeklerin % 94'ünün anne sütüyle besleniyor olması, yüksek tartı kaybı oranı ve % 60'ında sarılığın 2 ve 3. günlerde ortaya çıkması anne sütüyle hiperbilirubinemi arasında yakın ilişki olduğunu düşündürmektedir. Ancak, tüm olgular içinde en yüksek bilirubin düzeyi saptanan (51 mg/dL) olgunun bu grupta yer alıyor olması ve 2 olguda kernikterus gelişmesi dikkat çekicidir. Günümüzde, hiperbilirubinemili sağlıklı term bebeklerde fototerapi ve kan değişimi sınırları yukarı çekilmekteyse de, bu bebekler risk faktörleri açısından dikkatle araştırılmalı ve bilirubinin toksisite riski her zaman akılda tutulmalıdır. Çalışmamızda, G6PD enzim eksikliği sıklığı % 3.9 bulunmuştur. Bu yüksek oran, hiperbilirubinemi etyolojisinde G6PD eksikliğinin de araştırılması gerektiğini düşündürmektedir.

Anahtar kelimeler: Bilirubin, sarılık, yenidoğan, anne sütü

Yenidoğanda sarılık, plazma bilirubin düzeylerinin deri ve sklerada görülebilir sarı renge neden olacak kadar yükselmesi olarak tanımlanır. Sarılığın fark edilir hale gelmesi için plazma bilirubin düzeylerinin 5-7 mg/

SUMMARY

Retrospective Analysis of 207 Term Newborns with Hyperbilirubinemia

Two hundred seven newborns with indirect hyperbilirubinemia followed between February 1, 1999-August 1, 1999 were evaluated retrospectively. Etiological factors of the cases were analyzed and the rate of jaundice with unknown cause was 66.2 %. Those cases were scrutinized in respect to risk factors of the jaundice like breast-feeding, latency in the first feeding, less than 8 feedings in a day, loss of weight, delayed passage of meconium, male sexuality, use of oxytocin, mother's age (35, parity>1, asphyxia, vacuum extraction and the influence of those factors on bilirubin level was evaluated. Forty eight percent of the cases had at least 3 risk factors at the same time. However, there was no correlation between the increase in the number of risk factors and the total bilirubin level ($r=-0.067$; $p>0.05$).

The fact that 94 % of the newborns having jaundice with unknown cause are breast-fed, they have high amount of loss of weight and the occurrence of jaundice in the 2nd and 3rd days in 60 % of those infants imply that there is a strong association between breast-feeding and hyperbilirubinemia. On the other hand, it was found that the case with the highest bilirubin level (51 mg/dl) was in this group and 2 cases developed kernicterus. Nowadays, although thresholds for phototherapy and exchange transfusion in the healthy term infants with hyperbilirubinemia are being moved to higher levels, risk factors should be examined carefully in those infants and the risk for bilirubin toxicity should always be kept in mind. In our study, incidence of G6PD deficiency is 3.9 %. This high rate of incidence shows that G6PD deficiency needs to be taken into consideration in etiology of hyperbilirubinemia.

Key words: Bilirubin, jaundice, newborn, breast-feeding

dL'nin üzerine çıkması gerekir (1). Yaşamın ilk haftasında term yenidoğanların % 60-70'i, pretermilerin ise % 80'inde sarılık ortaya çıkar ve bu geçici hiperbilirubinemi fizyolojik sarılık olarak tanımlanır. Fizyolojik

X. Ulusal Neonatoloji Kongresi'nde poster olarak sunulmuştur (26-30 Mart 2000, Antalya)*; SSK Göztepe Eğitim Hastanesi Çocuk Kliniği, Asist. Dr.**; Uz. Dr.***; Klinik Şefi****

sarılık, normal yenidoğanın bilirubin metabolizmasıyla transportunda bir veya birden çok defektin oluşumuna bağlıdır (1,2). Fizyolojik düzeylerin üzerine çıkan ve patolojik olarak değerlendirilen indirekt hiperbilirubinemi, yenidoğan döneminde sık karşılaşılan ve ciddi nörotoksisteye neden olabilen önemli bir sorundur.

Çalışmamızda, fizyolojik sınırları aşan indirekt hiperbilirubinemili 207 olgu etyoloji ve sarılık riskini artırıcı faktörler açısından retrospektif olarak değerlendirildi.

MATERYAL ve METOD

Kliniğimizizin yenidoğan servisinde 01.02.-01.08.1999 tarihleri arasında izlenen 207 hiperbilirubinemi olgusu çalışmaya alındı. Bu olgularda gestasyon yaşı ≥ 37 hafta, doğum ağırlığı ≥ 2500 gram olması şartı arandı. Oluşturulan sarılık takip formlarına tüm olguların antenatal ve natal özellikleri, sarılığın farkedildiği gün, ilk beslenme saati, beslenme şekli ve sıklığı, mekonyum pasaj zamanı, başvuru sırasındaki fizik muayene bulguları, yapılan laboratuvar tetkikleri, tedavi şekli ve süresi ve sarılık etyolojisi kaydedildi. Tüm bebeklerde ane ve bebek kan grupları, direkt Coombs testi, tam kan sayımı, retikülosit sayımı, kantitatif olarak glukoz 6 fosfat dehidrogenaz enzim ölçümü yapıldı, periferik yayma May-Gruenwald-Giemsa ile boyanarak eritrosit morfolojisi değerlendirildi. Total bilirubin ölçümleri, spektrofotometrik yöntemle yapıldı ve daha sık ölçülmesi gerekmedikçe 4 saat arayla takip edildi. Olgular, etyolojik faktörler açısından araştırıldı, sarılık nedeni bilinmeyen olgularda ise anne sütü ile beslenme, ilk beslenmede gecikme, günde 8'den az beslenme, tartı kaybı, geç mekonyum çıkışı, erkek cinsiyet, oksitosin kullanımı, anne yaşının ≥ 35 olması, parite >1 olması, asfiksi ve vakum ekstraksiyonu gibi sarılık açısından risk oluşturan faktörler incelendi, bu faktörlerin bilirubin düzeyine olan etkileri değerlendirildi.

İstatistiksel analizler için SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 7.0 programı, niceliksel verilerin karşılaştırılmasında Sperman korelasyon analizi kullanıldı.

BULGULAR

Olguların gestasyon yaşı ortalama 39.4 ± 1.23 hafta, doğum ağırlıkları ortalama 3165.3 ± 510 gram, total bilirubin düzeyleri ortalama 22.4 ± 6.45 mg/dL, hastaneye başvuru günleri ortalama 5.5 ± 4.76 gün olarak tespit edildi. Olguların % 58'i erkek, % 42'si kız idi. Etiyolojik faktörlere göre değerlendirildiğinde; 33 olguda (% 15.9) ABO uyumsuzluğu, 7 olguda (% 3.4) Rh uyumsuzluğu, 7 olguda (% 3.4) glukoz 6 fosfat dehidrogenaz eksikliği, 7 olguda (% 3.4) polisitemi, 5 olguda (% 2.4) hematoma, 3 olguda (% 1.4) ABO+Rh uyumsuzluğu, 2 olguda (% 1) ABO uyumsuzluğu+sepsis, 2 olguda (% 1) herediter sferositoz, 2 olguda (% 1) üriner infeksiyon, 1

olguda (% 0.5) glukoz 6 fosfat dehidrogenaz eksikliği+hipotiroidi saptandı. Geri kalan 137 olguda (% 66.2) kesin bir etyolojik neden bulunamadı. Nedeni bilinmeyen hiperbilirubinemili 137 olguda, total bilirubin düzeyi ortalama 22.04 ± 5.07 mg/dL (9.4-51), hastaneye başvuru günü ortalama 6.16 ± 4.56 gün, ailelerin sarılığı ilk fark ettikleri gün % 60 olguda 2. ve 3. gün olarak tespit edildi.

Sarılık için risk faktörleri; olguların % 94'ünde sadece anne sütü ile beslenme, % 60'ında erkek cinsiyet, % 43'ünde parite >1 , % 21.9'unda % 5'in üzerinde tartı kaybı, % 15'inde ilk beslenmede gecikme, % 14.5'inde doğumda oksitosin indüksiyonu, % 13'ünde günde 8'den az beslenme, % 10.9'unda anne yaşı ≥ 35 , % 5.1'inde geç mekonyum çıkışı, % 4.3'ünde asfiksi (evre I), % 4.3'ünde vakum ekstraksiyonu olarak saptandı. Olguların 22'sinde (% 16) 1, 48'inde (% 35) 2, 43'ünde (% 31.4) 3 risk faktörü ve 23'ünde (% 16.8) ise 3'ten fazla risk faktörünün bir arada olduğu tespit edildi, yalnızca 1 olguda hiçbir risk faktörü saptanmadı. Risk faktörü sayısındaki artış ile total bilirubin düzeyi arasındaki ilişki araştırıldığında, istatistiksel olarak pozitif bir korelasyon saptanmadı ($r=0.067$; $p>0.05$).

TARTIŞMA

İndirekt hiperbilirubinemi, yenidoğan döneminin en sık karşılaşılan sorunlarından biri olup, fizyolojik bir süreçten ciddi nörotoksisteye ve kalıcı beyin hasarına kadar geniş bir spektruma sahiptir (1). Tüm yenidoğanların yarısından fazlasında değişik derecelerde hiperbilirubinemi gelişmekle birlikte, bunların yaklaşık % 6'sında fizyolojik sınır olarak kabul edilen 12.9 mg/dL'nin üzerine çıkmaktadır (3). Yenidoğan sarılığının şiddeti gebelik, doğum ve yenidoğan dönemine ait pek çok patolojik olmayan faktörden etkilenebilmektedir. Bunlar arasında anne yaşı ve parite (4), maternal diabet (5), doğum sırasında vakum kullanımı (4,6), oksitosin indüksiyonu (5,7), küçük gestasyon yaşı (5), düşük doğum ağırlığı (4,8), erkek cinsiyet (5), doğum sonrası kilo kaybı oranı (5,9), geç mekonyum çıkışı (9-11), ırk ve coğrafi bölge farklılıkları (4,5) sayılabilir.

İlk kez 1960'lı yılların başında Newman ve Gross tarafından anne sütüyle sarılık arasında ilişki olduğu bildirilmiştir (12). Daha sonra yapılan pek çok çalışmada da, anne sütüyle yaşamın ilk haftasında (özellikle ilk 3 gün) görülen hiperbilirubinemi arasında yakın ilişki ol-

duğu ve bu bebeklerde hiperbilirubinemi sıklığının daha yüksek olduğu gösterilmiştir (4,8,9,13-15).

Yapılan geniş serili çalışmalarda, bilirubin düzeyi 12.9 mg/dL'yi geçen hiperbilirubinemili term yenidoğanların yaklaşık yarısında sarılık nedeni bulunamadığı bildirilmektedir (16,17). Maisels ve Gifford'un 2416 sağlıklı term bebeği kapsayan çalışmasında, etyolojik bir neden bulunamayan sarılıklı bebeklerin anne sütüyle beslenme oranının oldukça yüksek olduğu (% 82.7) bulunmuştur. Aynı çalışmada, maksimum serum bilirubin düzeyinin 97. persantil değerinin formülü ile beslenen bebeklerde 12.4 mg/dL, anne sütü ile beslenenlerde ise 14.8 mg/dL olduğu saptanmıştır (16). Ülkemizde yapılan çalışmalarda etyolojisi belirlenemeyen sarılık oranı Bircan ve ark. tarafından % 34.3, Ertuğ ve ark. tarafından % 42.3 olarak bulunmuştur (18,19). İnce'nin çalışmasında ise bu oran % 68 olarak tespit edilmiş, % 96'sı anne sütüyle beslenen bu bebeklerde beslenme sıklığının yetersizliği ve 3'ten fazla risk faktörü olmasının sarılık ile anlamlı ilişkisi olduğu bulunmuştur (20).

Çalışmamızda, sarılık nedeni bilinmeyen bebeklerin % 94'ünün anne sütüyle besleniyor olması, yüksek tartı kaybı oranı ve % 60'ında sarılığın 2 ve 3. günlerde ortaya çıkması anne sütüyle hiperbilirubinemi arasında yakın ilişki olduğunu düşündürmektedir. Bu bulgular, altta yatan ve bizim saptayamadığımız başka etyolojik faktörlerin olabileceğini düşündürmektedir. Günümüzde, hiperbilirubinemisi olan sağlıklı term bebeklerde fototerapi ve kan değişimi sınırları yukarı çekilmekteyse de (21), bu bebekler risk faktörleri açısından dikkatle araştırılmalı ve bilirubin toksisite riski her zaman akılda tutulmalıdır.

Glukoz 6 fosfat dehidrogenaz (G6PD) enzim eksikliği, kernikterusa yol açacak kadar ciddi neonatal hiperbilirubinemiye neden olabilen bir eritrosit enzim eksikliğidir. Türkiye, Dünya Sağlık Örgütü tarafından İtalya, Yunanistan, Batı Afrika ve Güneydoğu Asya ülkeleri ile birlikte, G6PD eksikliğinin sık olduğu ülkeler arasında bildirilmektedir (22). Satar ve ark.'nın hiperbilirubinemili bebeklerde yaptıkları çalışmada G6PD eksikliği oranı % 12.1 (23), Akoğlu ve ark.'nın çalışmasında % 5.8 (24), Karaca'nın çalışmasında % 13.1 olarak bulunmuştur. Küçük'ün rastgele seçilmiş 1000 term yenidoğanda yaptığı tarama çalışmasında bu oran % 3.1 olarak saptanmıştır (25).

G6PD eksikliğinin sık görüldüğü bölgeler arasında olan ülkemizde, yapılan diğer çalışmalardaki yüksek oranlar da göz önüne alındığında, hiperbilirubinemi etyolojisinde G6PD eksikliğinin de araştırılması gerektiği düşünülmektedir.

KAYNAKLAR

1. **Mac Mahon JR, Stevenson DK, Oski FA:** Physiologic Jaundice, Bilirubin Toxicity, Encephalopathy and Kernicterus. In: Tausch HW, Ballard RA (eds). *Avery's Diseases of the Newborn*. 7th ed., Saunders, Philadelphia, 1003-13, 1998.
2. **Maisels MJ:** Neonatal Jaundice. In: Sinclair JC, Bracken MB (eds). *Effective Care of the Newborn Infant*. Oxford University Press, Oxford, 507-61, 1992.
3. **Cashore WJ:** Neonatal Hyperbilirubinemia. In: Oski FA, DeAngelis CD et al (eds). *Principles Practice of Pediatrics*. Lippincott, Philadelphia, 400, 1990.
4. **Linn S, Schoenbahum SC, Monson RR, et al:** Epidemiology of neonatal hyperbilirubinemia. *Pediatrics* 75:770-4, 1985.
5. **Maisels MJ, Gifford K, Antle CE, et al:** Jaundice in the Healthy Newborn Infant: A New Approach to an Old Problem. *Pediatrics* 81:505-11, 1988.
6. **Broekhuizen FF, Washington JM, Johnson F, et al:** Vacuum extraction versus forceps delivery: indications and complications, 1979 to 1984. *Obstet Gynecol* 69:338-42, 1987.
7. **Leylek OA, Ergur A, Senocak F, et al:** Prophylaxis of occurrence of hyperbilirubinemia in relation to maternal oxytocin infusion with steroid treatment. *Gynecol Obstet Invest* 46:164-8, 1998.
8. **Osborn LM, Reiff MI, Bolus R:** Jaundice in the full-term neonate. *Pediatrics* 73:520-5, 1984.
9. **Clarkson JE, Cowan JO, Herbison GP:** Jaundice in full term healthy neonates—a population study. *Aust Paediatr J* 20:303-8, 1984.
10. **Boyer DB, Vidyasagar D:** Serum indirect bilirubin levels and meconium passage in early fed normal newborns. *Nurs Res* 36:174-8, 1987.
11. **Salariya EM, Robertson CM:** Relationships between baby feeding types and patterns, gut transit time of meconium and the incidence of neonatal jaundice. *Midwifery* 9:235-42, 1993.
12. **Newman TB, Gross S:** Hyperbilirubinemia in breast-fed infants. *Pediatrics* 22:955-1001, 1963.
13. **Schneider AP 2nd:** Breast milk jaundice in the newborn. A real entity. *JAMA* 255:3270-4, 1986.
14. **Auerbach KG, Gartner LM:** Breastfeeding and human milk: their association with jaundice in the neonate. *Clin Perinatol* 14:89-107, 1987.
15. **Grunebaum E, Amir J, Merlob P, et al:** Breast mild jaundice: nature history, familial incidence and late neurodevelopmental outcome of the infant. *Eur J Pediatr* 150:267-70, 1991.
16. **Maisels MJ, Gifford K:** Normal serum bilirubin levels in the newborn and the effect of breast-feeding. *Pediatrics* 78:837-43, 1986.
17. **Maisels MJ, Gifford K:** Neonatal jaundice in full-term infants, role of breast-feeding and other causes. *Am J Dis Child* 137:561-2, 1983.
18. **Bircan İ, Canatan D, Ertuğ H:** Hiperbilirubinemili 140 yenidoğan bebeğin retrospektif değerlendirilmesi. *Akdeniz Üniversitesi Tıp Fak. Dergisi* 2:108-18, 1984.
19. **Ertuğ H, Bircan İ, Oygür N:** Hiperbilirubinemili yenidoğanlarda genel özellikler ve tedavi. XXIII. Türk Pediatri Kongresi, *Pediatride Yenilikler Kitabı*. Türk Pediatri Kurumu Yayınları 137-43, 1984.
20. **İnce Z:** Term Yenidoğanlarda Nedeni Bilinmeyen Sarılıklar ve Anne Sütündeki Beta Glukuronidaz Aktivitesi. *Yan Dal Uzmanlık Tezi*. İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fak. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları ABD, İstanbul, 1993.
21. **Newman TB, Maisels MJ:** Evaluation and Treatment of Jaundice in the Term Newborn a Kinder Gentler Approach. *Pediatrics* 89:809-18, 1992.
22. **WHO Working Group:** Glukose 6 phosphate dehydrogenase deficiency. *Bulletin of the World Health Organisation* 67:601-11, 1989.
23. **Satar M, Kılınç Y, Tanyeli A ve ark:** Yenidoğan Bebeklerde Hiperbilirubinemi ile Glukoz 6 Fosfat Dehidrogenaz Enzim Eksikliği Arasındaki İlişki. *Cerrahpaşa Tıp Fak. Dergisi* 21:51-4, 1990.
24. **Akoğlu T, Ozer FL, Cig S, et al:** Glukose 6 phosphate dehydrogenase deficiency in Cukurova province, Turkey. *Int J Epidemiol* 10:27-9, 1981.
25. **Küçük ZY:** Yenidoğan Döneminde Glukoz-6-Fosfat Dehidrogenaz Enzim Eksikliği Sıklığı ve Hiperbilirubinemi ile İlişkisi. *Uzmanlık Tezi*. İstanbul Üniversitesi Çocuk Sağlığı Enstitüsü, İstanbul, 1997.